

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-145093

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)6月29日

C 07 F 7/18
C 07 C 51/353
62/38
79/35
C 07 D 307/00

8018-4H

8318-4H

6785-4H

6640-4C ※審査請求 未請求 発明の数 6 (全13頁)

⑭ 発明の名称 ポドフィロトキシンおよび関連化合物製造用中間体、並びにその製造方法および利用

⑮ 特 願 昭61-289727

⑯ 出 願 昭61(1986)12月4日

優先権主張 ⑰ 1985年12月5日 ⑱ 米国(US) ⑲ 805484

⑳ 発 明 者 タクシ カネコ アメリカ合衆国 ニューヨーク州 13066 フェイエット
ヴァイル ケスラー レーン 109

㉑ 発 明 者 ヘンリー エス エル アメリカ合衆国 ニューヨーク州 13066 フェイエット
ウオン ヴァニダ レーン 116

㉒ 出 願 人 ブリストル・マイアー アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10154 ニューヨーク
ズ コムパニー パーク アベニュー 345

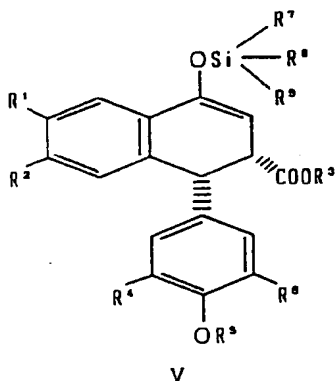
㉓ 代 理 人 弁理士 中 村 稔 外4名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 ポドフィロトキシンおよび関連
化合物製造用中間体、並びにそ
の製造方法および利用

2. 特許請求の範囲

(1) 式、



V

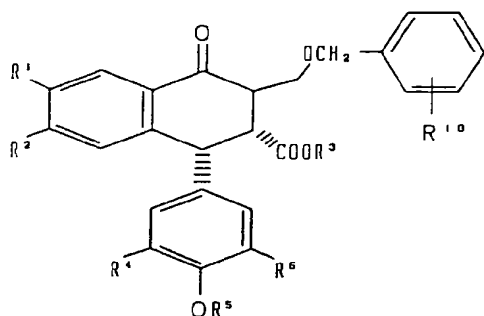
〔式中、R¹ および R² は各独立に水素または
(低級)アルコキシであるか、あるいは R¹
および R² は一緒にしてメチレンジオキシで

あり；R³ は水素またはカルボキシル保護基
であり；R⁴ および R⁵ は各独立に水素また
は(低級)アルコキシであり；R⁶ は水素ま
たはフェノール保護基であり；R⁷、R⁸ お
よび R⁹ は各独立に低級(アルキル)または
フェニルである〕

の化合物。

(2) R¹ および R² が一緒にしてメチレンジオキ
シであり、R³ がエチルであり、R⁴ および R⁵
が各メトキシであり、R⁶ がメチルであり、R⁷、
R⁸ および R⁹ が各メチルである、特許請求の
範囲第(1)項記載の化合物。

(3) 式、



VI

〔式中、 R^1 および R^2 は各独立に水素または（低級）アルコキシであるか、あるいは R^1 および R^2 は一緒にしてメチレンジオキシであり； R^3 は水素またはカルボキシル保護基であり； R^4 および R^5 は各独立に水素または（低級）アルコキシであり； R^5 は水素またはフェノール保護基であり； R^{10} は水素、低級（アルキル）、低級（アルコキシ）またはニトロである〕

および R^2 は一緒にしてメチレンジオキシであり； R^3 は水素またはカルボキシル保護基であり； R^4 および R^5 は各独立に水素または（低級）アルコキシであり； R^5 は水素またはフェノール保護基であり； R^{10} は水素、低級（アルキル）、低級（アルコキシ）またはニトロである〕

の化合物。

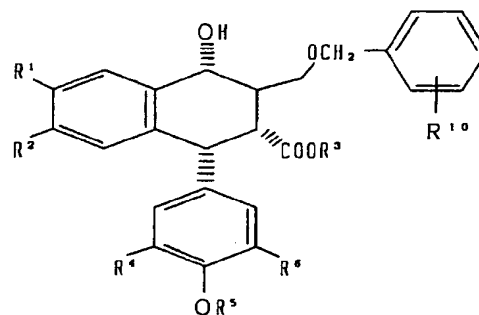
- (6) R^1 および R^2 が一緒にしてメチレンジオキシであり、 R^3 がエチルであり、 R^4 および R^5 が各メトキシであり、 R^5 がメチルであり、 R^{10} が水素である、特許請求の範囲第(5)項記載の化合物。

- (7) 式、

の化合物。

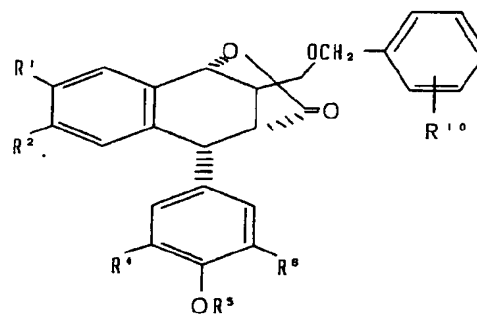
- (4) R^1 および R^2 が一緒にしてメチレンジオキシであり、 R^3 がエチルであり、 R^4 および R^5 が各メトキシであり、 R^5 がメチルであり、 R^{10} が水素である、特許請求の範囲第(3)項記載の化合物。

- (5) 式、



VII

〔式中、 R^1 および R^2 は各独立に水素または（低級）アルコキシであるか、あるいは R^1



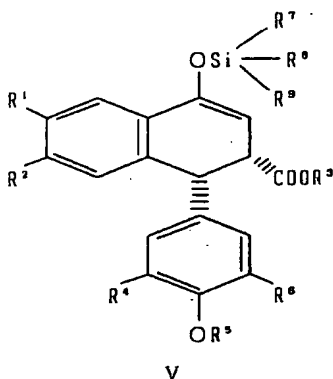
VIII

〔式中、 R^1 および R^2 は各独立に水素または（低級）アルコキシであるか、あるいは R^1 および R^2 は一緒にしてメチレンジオキシであり； R^4 および R^5 は各独立に水素または（低級）アルコキシであり； R^5 は水素またはフェノール保護基であり； R^{10} は水素、低級（アルキル）、低級（アルコキシ）またはニトロである〕

の化合物。

- (8) R^1 および R^2 が一緒にしてメチレンジオキシであり、 R^4 および R^6 が各メトキシであり、 R^5 がメチルであり、 R^{10} が水素である、特許請求の範囲第(7)項記載の化合物。

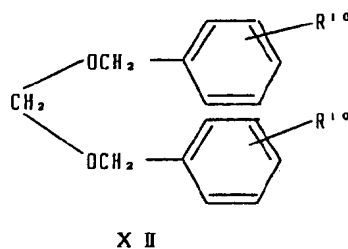
(9) 式、



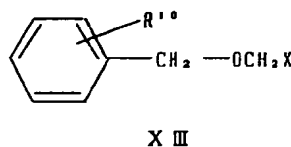
〔式中、 R^1 および R^2 は各独立に水素または（低級）アルコキシであるか、あるいは R^1 および R^2 は一緒にしてメチレンジオキシであり； R^3 は水素またはカルボキシル保護基

であり； R^4 および R^6 は各独立に水素または（低級）アルコキシであり； R^5 は水素またはフェノール保護基であり； R^7 、 R^8 および R^9 は各独立に低級（アルキル）またはフェニルである〕

を有する化合物と、式、



を有するビスベンジルオキシシメタンまたは式、



を有するベンジルオキシシメチルハライド

〔式中、 R^{10} は水素、低級（アルキル）、低級（アルコキシ）またはニトロであり、X はハロゲンである〕

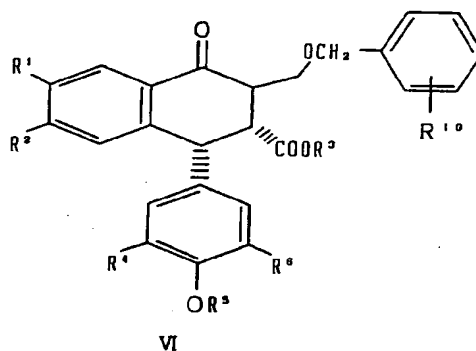
とを反応させることを含む、特許請求の範囲第(3)項記載の化合物を製造する方法。

(10) 反応が約 -50°C ~ 20°C の温度で行なわれる、特許請求の範囲第(9)項記載の方法。

(11) 反応が触媒量のルイス酸の存在下に行なわれる、特許請求の範囲第(9)項記載の方法。

(12) R^1 および R^2 が一緒にしてメチレンジオキシであり、 R^3 がエチルであり、 R^4 および R^6 が各メトキシであり、 R^5 がメチルであり、 R^7 、 R^8 および R^9 が各メチルであり、 R^{10} が水素であり、X がクロロである、特許請求の範囲第(9)項記載の方法。

(13) 式、



〔式中、 R^1 および R^2 は各独立に水素または（低級）アルコキシであるか、あるいは R^1 および R^2 は一緒にしてメチレンジオキシであり； R^3 は水素またはカルボキシル保護基であり； R^4 および R^6 は各独立に水素または（低級）アルコキシであり； R^5 は水素またはフェノール保護基であり； R^{10} は水素、低級（アルキル）、低級（アルコキシ）またはニトロである〕

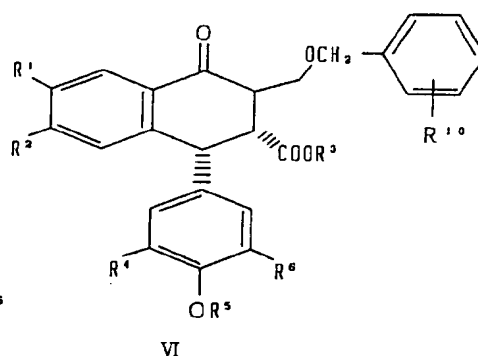
を有する化合物を還元し、特許請求の範囲(5)項記載の化合物を反応混合物から分離することを含む、特許請求の範囲第(5)項記載の化合物を製造する方法。

04) 還元が $-20^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ の温度で還元剤の存在下に行なわれる、特許請求の範囲第03項記載の方法。

05) 還元剤が LiBH_4 、 NaBH_4 、 NaBH_3CN 、 LiBHC_2H_5 および $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ からなる群から選ばれる、特許請求の範囲第04項記載の方法。

06) R^1 および R^2 が一緒にしてメチレンジオキシであり、 R^3 がエチルであり、 R^4 および R^6 が各メトキシであり、 R^5 がメチルであり、 R^{10} が水素である、特許請求の範囲第03項記載の方法。

07) 式、



〔式中、 R^1 および R^2 は各独立に水素または(低級)アルコキシであるか、あるいは R^1 および R^2 は一緒にしてメチレンジオキシであり； R^3 は水素またはカルボキシル保護基であり； R^4 および R^6 は各独立に水素または(低級)アルコキシであり； R^5 は水素またはフェノール保護基であり； R^{10} は水素、低級(アルキル)、低級(アルコキシ)またはニトロである〕

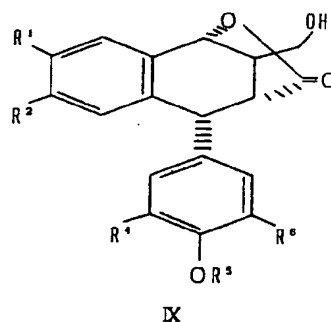
を有する化合物を還元し、特許請求の範囲第(7)項記載の化合物を反応混合物から分離することを含む、特許請求の範囲第(7)項記載の化合物を製造する方法。

08) 還元が $-20^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ の温度で還元剤の存在下に行なわれる、特許請求の範囲第07項記載の方法。

09) 還元剤が LiBH_4 、 NaBH_4 、 NaBH_3CN 、 LiBHC_2H_5 および $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ からなる群から選ばれる、特許請求の範囲第08項記載の方法。

10) R^1 および R^2 が一緒にしてメチレンジオキシであり、 R^3 がエチルであり、 R^4 および R^6 が各メトキシであり、 R^5 がメチルであり、 R^{10} が水素である、特許請求の範囲第07項記載の方法。

(21) 特許請求の範囲第(7)項記載の化合物を水素化することを含む、式、



〔式中、 R^1 および R^2 は各独立に水素または(低級)アルコキシであるか、あるいは R^1 および R^2 は一緒にしてメチレンジオキシであり； R^4 および R^6 は各独立に水素または(低級)アルコキシであり； R^5 は水素またはフェノール保護基である〕

の化合物を製造する方法。

(22) 水素化がPt、ラネーNi、およびRhからなる群から選ばれる触媒の存在下に行なわれ

る、特許請求の範囲第(21)項記載の方法。

- (23) R^1 および R^2 が一緒にしてメチレンジオキシであり、 R^3 がエチルであり、 R^4 および R^5 が各メトキシであり、 R^6 がメチルである、特許請求の範囲第(22)項記載の方法。

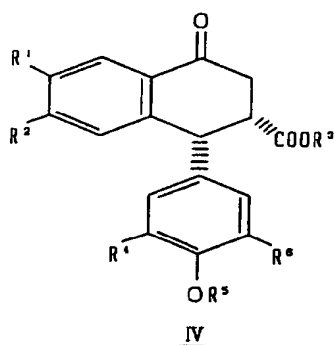
- (24) ポドフィロトキシンを製造する方法であって、

- (a) シス-エチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-メチレンジオキシ-4-オキソ-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ナフタレン-2-カルボキシラートをヘキサメチルジシラザンおよびトリメチルシリルエーテルで処理して相当するエノールシリルエーテルを得、
- (b) 前記エノールシリルエーテルとビスベンジルオキシメタンとを、触媒量のトリエチルシリルトリフレートの下に反応させて d, l [1 α , 2 α , 3 β]-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-1-(3, 4, 5-トリ

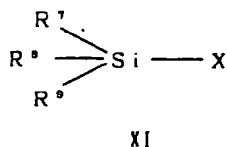
リメトキシフェニル)ナフタレン-2-カルボキシラートを得、

- (c) 前記 d, l [1 α , 2 α , 3 β]-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ナフタレン-2-カルボキシラートの C4 カルボキシル基を還元してネオポドフィロトキシンベンジルエーテルを得、
- (d) 前記ネオポドフィロトキシンベンジルエーテルを水素化してネオポドフィロトキシンを与え、
- (e) 前記ネオポドフィロトキシンを加水分解し、縮合試薬で処理してポドフィロトキシンを生成させる、
- ことを含む方法。

- (25) 式 IV、



を有する化合物と式 XI、



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は各独立に低級(アルキル)またはフェニルであり、X はハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホ

ナート基である]

の化合物とを反応させることを含む、特許請求の範囲第(1)項記載の式 V の化合物を製造する方法。

- (26) 反応が -78°C ~ 25°C の温度で非求核性塩基の存在下に行なわれる、特許請求の範囲第(25)項記載の方法。

- (27) 式 XI の化合物がトリメチルシリルエーテル、トリエチルシリルエーテルまたはトリブチルシリルエーテルである、特許請求の範囲第(25)項または第(26)項記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

発明の背景

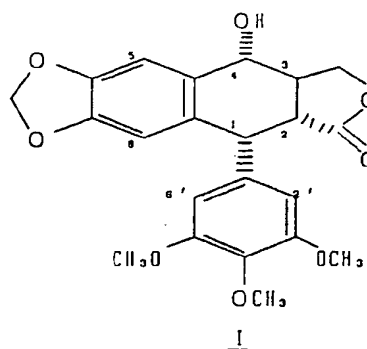
(1) 発明の背景

本発明は抗腫瘍薬として知られるポドフィロトキシンおよび関連化合物に転化できる中間体を指向する。より詳しくは、本発明はポドフィロトキシンの有効な全合成に関する。さらに本発明はそのような中間体を製造する方法および該中間体をポドフィロトキシンおよび関連化合物に容易に転化される公知中間体に転化する方法を提供する。

(2) 従来技術の説明

ポドフィラムの若干の種から分離された公知リグナンラクトンであるポドフィロトキシン(I)は強力な細胞毒薬である。天然に存在するかまたは若干の天然存在化合物から誘導される特徴的アリールテトラリン環構造を有する多くの他の関連化合物が知られている。これらの化合物の若干は抗腫瘍活性を有するが、他のものはそのような活性を有する化合物に転化させるのに有用である。ポドフィロトキシンは抗腫瘍薬エトポシドおよび

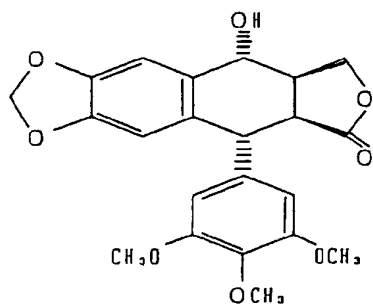
その類似体の製造に重要な中間体である。ポドフィロトキシンは次の構造:



を有する。

ポドフィロトキシンの鍵分子特徴は(1)C2-C3トランスラクトン、および(2)C1およびC2置換基間のシス関係である。エトポシドの合成に対し、グリコシド化段階においてC4βグリコシドのみが得られるのでC4ヒドロキシ基はα(ポドフィロトキシン)またはβ(エピポドフィロトキシン)配位であることができる。

ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)、31、4004~4008(1966)において、ゲンスラーほか(W. J. Gensler and C. D. Gatsonis)がピクロポドフィリンのO-テトラヒドロピラニル誘導体のエノラートクエンチングによるエピマー化を通るポドフィロトキシンの全合成の完成を記載している。しかし、このエピマー化は完全に進行せず、ポドフィロトキシンおよびピクロポドフィリンの約45:55混合物の分離が必要である。ポドフィロトキシンのシス-ラクトン異性体であるピクロポドフィリンは構造:



を有する。

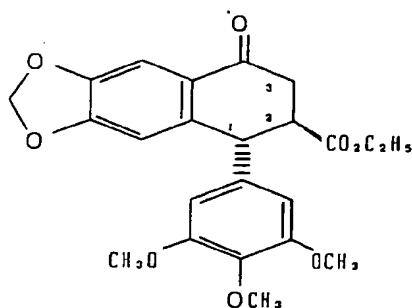
ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)、46、2826~2828(1981)にケンデ(A. S. Kende)ほかがピベロナールから4.5%の全収率を有する12段階のポドフィロトキシンの改善された全合成について報告している。しかし、ケンデ(Kende)合成は製造および次の上記ゲンスラー(Gensler)合成に類似するピクロポドフィリンのエピマー化を必要とする。

ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ(J. Am. Chem. Soc.)、103、6208~6209(1981)に、ラジャパクサほか(D. Rajapaksa and R. Rodrigo)がゲンスラーほかおよびケンデほかの上記参考文献に前に記載されたようなピクロポドフィリンのポドフィロトキシンへの転化に存在する熱力学障害を回避するポドフィロトキシンの新規合成法を報告している。しかし、該合成法は二環式前駆物質の製造を必要とし、満足な収率は繰りかえし操作によ

ってのみ達成することができる。

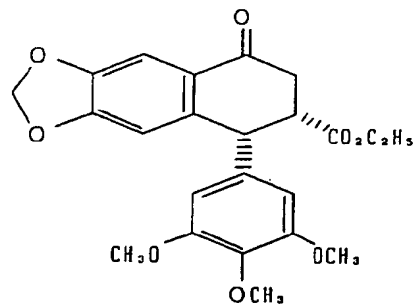
発明の概要

本発明によるポドフィロトキシンの製造もまた
ピクロポドフィリン中間体を回避し、さらに式：



のゲンスラー (Gensler) ケトンで出発する新規
かつ有効な立体特異的合成を提供する。

本発明は式：



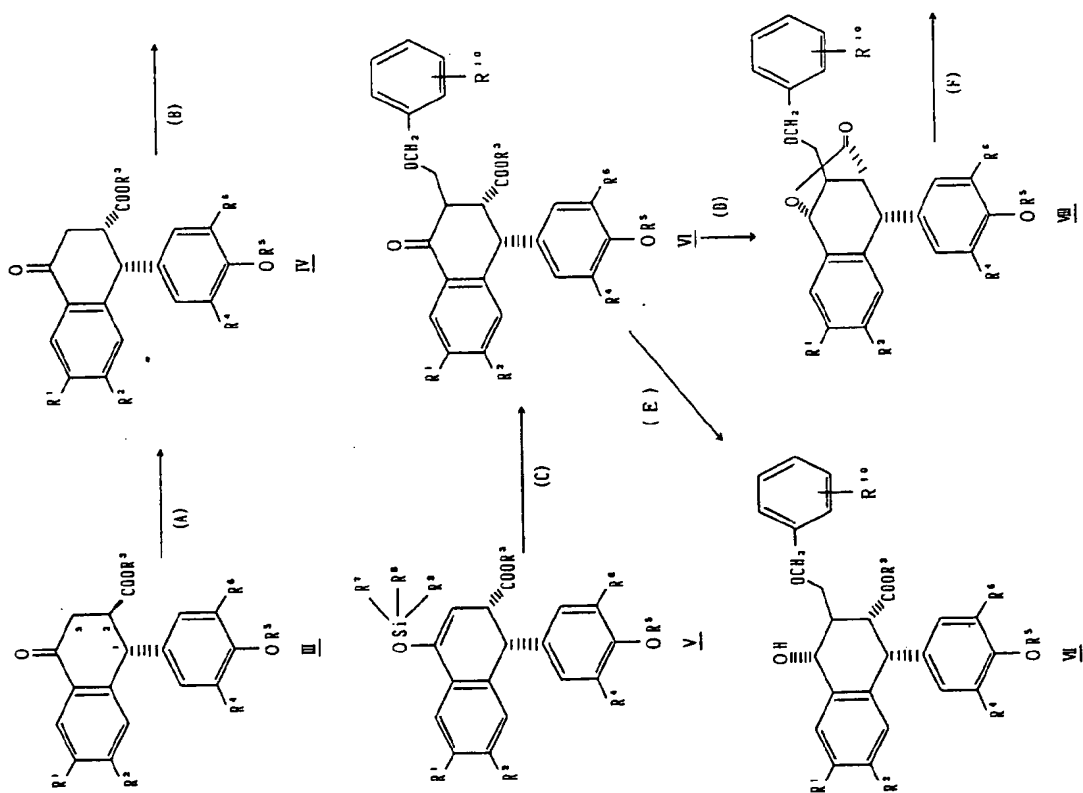
のシス-ゲンスラーケトンが有限的安定性を有す
ることの認識に基く。この安定性はC 2 でエピマ
ー化することなくC 3 にヒドロキシメチル基を組
み込むことを可能にする。

前にケンデ (Kende) ほか [ジャーナル・オブ
・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ (J.
Amer. Chem. Soc.)、99、7 0 8 2 ~ 7 0 8 3
(1 9 7 7) およびジャーナル・オブ・オルガニ
ック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、46、
2 8 2 6 ~ 2 8 2 8 (1 9 8 1)] およびマーフ
イー (Murphy) ほか [ジャーナル・オブ・ジ・ケ

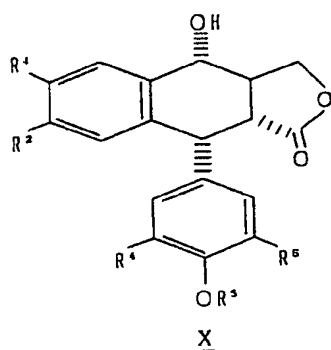
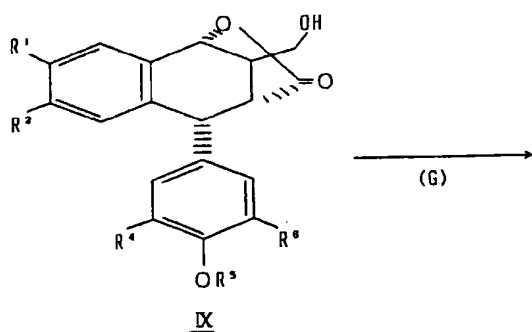
ミカル・ソサイエティ (J. C. S.)、Perkin I、
2 7 1 ~ 2 7 6 (1 9 8 2)] は塩基およびホル
ムアルデヒドを用いてC 3 におけるヒドロキシメ
チル化を試みた。これは主にビスアルキル化生成
物を生じ、収率は高くなかった。本発明はビスア
ルキル化を回避してC 2 に所望の立体化学を有す
る生成物を与える。

本発明によるポドフィロトキシンのおよび関連化
合物の合成は図式 I に示される。

図式 I



図式 I (続き)



式中、 R^1 および R^2 は各独立に水素または（低級）アルコキシであるか、あるいは R^1 および R^2 は一緒にしてメチレンジオキシであり； R^3 は水素またはカルボキシル保護基であり； R^4 および R^5 は各独立に水素または（低級）アルコキシであり； R^6 は水素またはフェノール保護基であり； R^7 、 R^8 および R^9 は各独立に低級（アルキル）またはフェニルであり； R^{10} は水素、低級（アルキル）、低級（アルコキシ）またはニトロである。

図式 I 中の化合物 V、VI、VII および VIII は新規中間体である。

発明の詳細な説明および特許請求の範囲に用いた「（低級）アルキル」および「（低級）アルコキシ」という語は 1～6 個の炭素原子を含む非枝分れ鎖または枝分れ鎖のアルキルまたはアルコキシ基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ヒープチル、アミル、ヘキシルなどの基を意味する。好ましくはこれらの基は 1～4 個の炭素原子を含み、最も好ま

しくはそれらは1個または2個の炭素原子を含む。特別な例で指定しないかぎり、発明の詳細な説明および特許請求の範囲に用いた「ハロゲン」という語は塩素、フッ素、臭素およびヨウ素を含めるものとする。

本発明においてカルボン酸基のブロックまたは保護に使用できるカルボキシル保護基は当業者によく知られ、例えば(低級)アルキル、フェニル(低級)アルキル、環置換フェニル(低級)アルキル、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、アリル、ジフェニルメチルなどのような成分が含まれる。本発明においてフェノール基のブロックまたは保護に使用できるフェノール保護基もまた当業者によく知られ、例えば(低級)アルキル、フェニル(低級)アルキル、環置換フェニル(低級)アルキル、ベンジルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、メトキシメチル、アリルなどのような成分が含まれる。他の適当な保護基は「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」

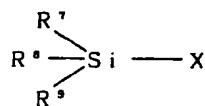
ル・オブ・ジ・ケミカル・ソサイエティ(J.C.S.) Prekin I, 271~276(1982); マーフィーほか(W. S. Murphy and S. Wattanasin)に記載された改良法により製造することができる。

相対的トランス配置でエステル基を有する式IIIの化合物を低温、すなわち約-80~-20℃、好ましくは約-78℃、で非求核性強塩基例えばリチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムメチルスルフィニルメチド、リチウム1, 1, 6, 6-テトラメチルピペリドおよびリチウムジイソプロピルアミドを用いて不活性有機溶媒例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジメトキシメタン、ヘキサメチルホスホルアミドおよびテトラメチル尿素中でエノールクエンテングし次いで鉱酸例えば塩酸を加えることにより式IVのシスアリールテトラロンにエピマー化する。これは図式Iの反応Aである。

図式Iの反応Bは式IVの化合物からのエノールシリルエーテル、式Vの化合物、の製造を示す。これは式IVの化合物と式:

テオドラ・ダブリュ・グリーン(Theodora W. Green) [ジョン・ワイリー・アンド・サンズ(John Wiley & Sons), 1981] 中、フェノールについて第3章に、カルボキシルについて第5章に開示され、それらは参照により加入される。発明の詳細な説明

アリールテトラロン出発物質、式IIIのR¹ およびR² が一緒にしてメチレンジオキシであり、R³ が水素、CH₃、またはC₂H₅であり、R⁴ およびR⁵ がメトキシであり、R⁶ がメチルである化合物はジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミストリー(J. Am. Chem. Soc.), 82, 1714~1727(1960)、ゲンスラー(W. J. Gensler)ほか、に記載された一般法により製造することができる。式IIIのR¹ がメトキシであり、R² が水素であるか、またはR¹ およびR² が一緒にしてメチレンジオキシであり、R³ が水素またはエチルであり、R⁴ およびR⁵ が水素であるか、またはR⁴ およびR⁵ がメトキシであり、R⁶ がメチルである化合物はまたジャーナ

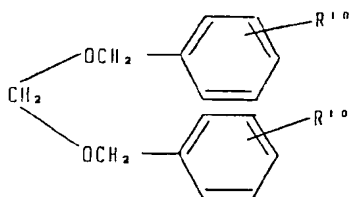


X I

(式中、R¹、R⁴ およびR⁵ は前記のとおりであり、Xはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホナート基である)

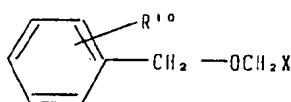
を有する試薬とを反応させることにより行なわれる。反応は-78℃~25℃の温度で非求核性塩基の存在下に行なわれる。C2におけるエピマー化を回避するため、可能な最も温和な条件を使用すべきである。シリル試薬XIは、例えばトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート(TMSOTf)、トリメチルシリルヨージド、t-ブチルジメチルシリルヨージド、またはトリエチルシリルヨージドであることができる。

式Vの化合物は、式Vの化合物を精製または分離することなく式VIの化合物に転化できる(図式Iの反応C)。これは式Vの化合物と式:



X II

を有するビスベンジルオキシメタンまたは式：



X III

を有するベンジルオキシメチルハライド、

(式中、 R^{10} は前記のとおりであり、Xはハロゲンである)

はの反応により行なわれる。この反応はルイス酸例えば TMSOTf 、 ZnCl_2 、 ZnBr_2 および TiCl_4 の存在下に行なわれる。反応は約 -50°C ～ 20°C

この反応は約 0°C ～約 50°C で、好ましくは約 25°C の温度で行なわれる。

本発明の方法によれば、C2アニオンは、それがラクトンとして結合し、またラクトンが開けばカルボキシラート塩がC2における脱プロトン化を抑制するのでエピマー化しない。

特定態様の説明

以下の実施例1～6において、融点はトーマス・フーパー (Thomas-Hoover) 毛管融点測定装置で記録され、未補正である。プロトンNMRスペクトルはブルカー (Bruker) WM 360分光計でテトラメチルシランを内部標準として用いて記録した。赤外スペクトルはニコレット (Nicolet) 5DXFT IR分光光度計で測定した。クロマトグラフィー分離はウォーム (Woelm) シリカゲル (0.040～0.063mm) を用いてフラッシュクロマトグラフ法で行なうか、または0.5mm E.メルク (E. Merck) シリカゲルプレート (60F-254) を用いて行なった。

実施例1

での温度で、好ましくは約 0°C で行なうべきである。

式VIの化合物は -20°C ～ 20°C の温度で還元剤例えば LiBH_4 、 NaBH_4 、 NaBH_3CN 、 LiBHC_2H_5 または $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ を使用してC4カルボニル基を還元することにより式VIIIの化合物に転化される。化合物VIIは、本反応の副生成物として得られる。

図式Iの反応Fは式IXの化合物を得るための式VIIIの化合物の脱ベンジル化を示す。脱ベンジル化は標準水素化条件により、すなわち触媒例えばPt、ラネーNi、Rh および溶媒例えばTHF、エタノールおよび酢酸エチルの使用により行なうことができる。この反応は 0°C ～ 50°C で、好ましくは約 25°C の温度で行なわれる。

式IXの化合物は水性塩基で処理し、次に縮合試薬、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-(2-モルホリノエチル)-カルボジイミドメト-p-トルエンスルホナート、クロロギ酸イソプロピルなどで処理することにより式Xの化合物に転化される (図式Iの反応G)。

d, 2シス-エチル1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-メチレンジオキシ-4-オキソ-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ナフタレン-2-カルボキシラート (IVa)、(R^1 および R^2 は一緒にしてメチレンジオキシ、 $R^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ 、 R^4 および $R^5 = \text{OCH}_3$ 、 $R^5 = \text{CH}_3$ である化合物IV)

ヘキサン中の $n\text{BuLi}$ 溶液 (1.7 M、16.5 mL、28ミリモル) を、ジイソプロピルアミン (3.94 mL、28ミリモル) のTHF 10 mL中の溶液に -78°C で滴加した。 -78°C で20分間かくはんした後、化合物IIIa ($R^1 \sim R^6$ が本実施例の表題に規定したとおりである化合物III) (3.0 g、7.0ミリモル) のTHF溶液を加えた。溶液を -40°C に1時間加温し、次いで濃HCl溶液 (濃HCl 5 mLをTHFで10 mLに希釈した) を加えた。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。NaSO₄ 上で乾燥し、溶媒を除去すると白色固体が得られた。これを熱エタノールから再結晶すると表題化合物2.11 g (70%) が

得られた;

mp 146-148℃: NMR(CDCl₃) δ 1.22 (t, 3H, J=7Hz), 2.74 (dd, 1H, J=18.1, 4.2Hz), 2.93 (dd, 1H, J=18.0, 13.3Hz), 3.72 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 4.66 (d, 1H, J=4.7Hz), 6.03 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H); IR(KBr) 1731, 1674, 1590, 1504, 1481, 1255, 1130, 1038, cm⁻¹.

元素分析: 計算値 (C₂₃H₂₄O₉ · 0.25H₂O):

C, 63.81; H, 5.70

測定値: C, 63.59; H, 5.43

実施例 2

d, 8シス-エチル(1, 2-ジヒドロ-6, 7-メチレンジオキシ-4-トリメチルシリルオキシ-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ナフタレン-2-カルボキシラート(Va)、(R¹およびR²は一緒にしてメチレンジオキシ、R³=C₂H₅、R⁴およびR⁵=OCH₃、R⁶=CH₃、R⁷、R⁸およびR⁹=CH₃で

ル-4-オキシ-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ナフタレン-2-カルボキシラート(VIa)、(R¹およびR²は一緒にしてメチレンジオキシ、R³=C₂H₅、R⁵およびR⁶=OCH₃、R⁷=CH₃、R⁸=Hである化合物VI)

A. 実施例 2 で得られた粗 Va 化合物を CH₂Cl₂

5 ml に再溶解し、-20℃でビスベンジルオキシメタン(912 mg、5 ミリモル)の CH₂Cl₂ 10 ml 中の TMSOTf 溶液 0.1 ml を含む溶液に加えた(TMSOTf 溶液は TMSOTf 10 g を CH₂Cl₂ 10 ml に溶解することにより調製した)。室温で 18 時間かくはんした後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶媒を除去し、残留物の SiO₂ (4% 酢酸エチル-CH₂Cl₂) クロマトグラフィーを行なうと表題化合物 613 mg (回収された出発物質 170 mg を考慮して 70%) が得られた、

mp 107-109℃: NMR(CDCl₃)

ある化合物 V)

化合物 IV a (856 mg、2 ミリモル) の乾燥 CH₂Cl₂ 10 ml 中の溶液に 3℃でトリエチルアミン(304 mg、3 ミリモル)およびトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート(TMSOTf、667 mg、3 ミリモル)を加えた。混合物を室温で 1 時間かくはんした。混合物を再び冷却し、同量のトリエチルアミンおよび TMSOTf を加えた。混合物を室温で 1 時間かくはんし、次いで冷飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮すると粗表題化合物が得られた、

NMR(CDCl₃) δ 0.15 (m, 9H), 1.32 (t, 3H, J=7.321Hz), 3.76 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 4.23 (1H, dd, J=7.439Hz), 5.17 (d, 1H, J=2.776Hz), 5.90 (d, 1H, J=9.623 Hz), 6.44 (s, 2H), 6.6 (s, 1H), 7.0 (s, 1H)。実施例 3

d, 8 [1α, 2α, 3β]-エチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-ベンジルオキシメチ

δ 1.19 (t, 3H, J=7Hz), 2.99 (dt, 1H, J=12.21Hz), 3.63 (dd, 1H, J=9.2, 3.3Hz), 3.71 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.83 (dd, 1H, J=12.5, 5.0Hz), 4.01 (m, 2H), 4.30 (dd, 1H, J=9.0, 2.3 Hz), 4.36 (d, 1H, J=12.2Hz), 4.50 (d, 1H, J=12.1Hz), 4.56 (d, 1H, J=5.1Hz), 6.01 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.55 (s, 1H); IR(KBr) 1733, 1672, 1590, 1560, 1532, 1250, 1130, 1035 cm⁻¹。

元素分析: 計算値 (C₂₃H₂₄O₉ · 0.25H₂O):

C, 67.32; H, 5.92

測定値: C, 67.24; H, 5.93

B. 化合物 IV a (140 mg、0.33 ミリモル) の CH₂Cl₂ 5 ml 中の溶液に 0℃でトリエチルアミン(55 μl、0.40 ミリモル)および TMSOTf (80 μl、0.40 ミリモル)を加えた。0℃で 0.5 時間かくはんした後、同量のトリエチルアミンおよび TMSOTf を加えた。反応混合物をさらに 0.5 時間かくはんした

後飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄した。 CH_2Cl_2 層を Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させると粗 Va 化合物が得られた。この物質を CH_2Cl_2 5 ml に再溶解して -78°C に冷却した。ベンジルオキシメチルクロリド (100 mg, 0.8 ミリモル) の添加後、 TiCl_4 (44 μl 、0.4 ミリモル) を滴加した。かくはんを -78°C で 1 時間、および室温で一夜続けた。反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、ブラインで洗浄した。 Na_2SO_4 上で乾燥し、溶媒を蒸発させた後得られた残留物を、 SiO_2 (5% EtOAc- CH_2Cl_2) 上でクロマトグラフを行なうと化合物 VIa 85 mg (回収された出発物質 50 mg を考慮して 74% 収率) が得られた。この物質は NMR および質量分析法により本実施例の A で得られた生成物に等しかった。

実施例 4

d, 2 [1 α , 2 α , 3 β , 4 α] - エチル
1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - ベンジルオ
キシメチル - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5

mg (43%) が得られた。

mp 194 - 196 $^\circ\text{C}$ 。NMR (CDCl_3)
 δ 2.96 (t, 1H, $J=4.5\text{Hz}$), 3.25 (m, 1H), 3.39 (dd, 1H, $J=7.9, 7.5\text{Hz}$), 3.55 (dd, 1H, $J=7.4, 7.2\text{Hz}$), 3.71 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.10 (d, 1H, $J=4.6\text{Hz}$), 4.45 (s, 1H), 5.16 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 5.96 (s, 2H), 6.21 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.29 (m, 5H); IR (KBr) 1775, 1590, 1508, 1485, 1330, 1255, 1125 cm^{-1} 。

元素分析: 計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$) :

C, 66.65; H, 5.77

測定値: C, 66.70; H, 5.54

より極性のバンドは第 1 の表題化合物 (VIIa)

70 mg (25%) が得られた。

NMR (CDCl_3) δ 1.08 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.75 (m, 1H), 2.99 (dd, 1H, $J=11.9, 5.4\text{Hz}$), 3.50 (t, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 3.68 - 3.89 (m, 4H), 3.75 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.27 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 4.49 (d, 1H, $J=12.0\text{Hz}$), 4.57 (d, 1H, $J=12.0\text{Hz}$), 4.77 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 5.90 (s,

トリメトキシフェニル) ナフタレン - 2 - カル
ボキシラート (VIIa)、(R^1 および R^2 は一緒
にしてメチレンジオキシ、 $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ 、 R^4
および $\text{R}^6 = \text{OCH}_3$ 、 $\text{R}^5 = \text{CH}_3$ 、 $\text{R}^{10} = \text{H}$
である化合物 VII)

および

ネオボドフィロトキシシンベンジルエーテル (VIIIa)、
(R^1 および R^2 は一緒にしてメチレンジオキシ、
 $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ 、 R^4 および $\text{R}^5 = \text{OCH}_3$ 、 R^6
 $= \text{CH}_3$ 、 $\text{R}^{10} = \text{H}$ である化合物 VIII)

化合物 VIa (400 mg, 0.55 ミリモル) の乾
燥 THF 5 ml 中の溶液に 0°C で LiBH_4 溶液
(THF 中 2M) 0.6 ml を加えた。室温でかく
はんした後、反応を飽和 NH_4Cl 溶液の添加に
よりクエンチした。生成物を酢酸エチルで抽出し、
酢酸エチル層を Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒の
蒸発後に得られた残留物を、 SiO_2 プレート
(10% 酢酸エチル- CH_2Cl_2) 上でクロマ
トグラフを行なうと第 2 の表題化合物、すなわち
ネオボドフィロトキシシンベンジルエーテル 120

1H), 5.91 (s, 1H), 6.23 (s, 2H), 6.38 (s,
1H), 7.07 (s, 1H), 7.33 (m, 5H)。

化合物 VIIa は温和な塩基の存在下に化合物 VIIIa に
転化させることができる。

実施例 5

ネオボドフィロトキシシン (IXa)、(R^1 およ
び R^2 は一緒にしてメチレンジオキシ、 R^4 およ
び $\text{R}^6 = \text{OCH}_3$ 、 $\text{R}^5 = \text{CH}_3$ の化合物 IX)

化合物 VIIIa (80 mg, 0.16 ミリモル) の酢酸
エチル 10 ml 中のメタノール数滴および 10%
 Pd/C 40 mg を含む溶液を H_2 2.1 kg/ cm^2
(30 psi) 下に室温で 3 時間水素化した。セラ
イト (celite) を通して濾過した後溶媒を除去す
ると白色固体が得られた。この物質を、 SiO_2
プレート (CH_2Cl_2) 上でクロマトグラフを
行なうと表題化合物 36 mg (55%) が得られた。

mp 235 - 237 $^\circ\text{C}$: NMR (CDCl_3)
 δ 3.02 (t, 1H, $J=4.5\text{Hz}$), 3.17 (m, 1H), 3.67
(t, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 3.76 (m, 1H), 3.78 (s, 6H),
3.85 (s, 3H), 4.25 (d, 1H, $J=4.7\text{Hz}$), 5.18 (d,

1H, $J=4.8\text{Hz}$), 5.95 (d, 1H, $J=1.0\text{Hz}$), 5.97 (d, 1H, $J=1.0\text{Hz}$), 6.27 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.74 (s, 1H); IR(KBr) 3425, 1764, 1592, 1508, 1489, 1333, 1255, 1240, 1125, 1037 cm^{-1} 。
 元素分析: 計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_8 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$):

C, 62.40; H, 5.47

測定値: C, 62.34; H, 5.22

実施例 6

ポドフィロトキシン (Xa)、(R^1 および R^2 は一緒にしてメチレンジオキシ、 R^4 および $\text{R}^5 = \text{OCH}_3$ 、 $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ である化合物)

ネオポドフィロトキシン (IXa) (33 mg、0.08 ミリモル) を THF 1 ml および水 2 ml に溶解し、1N-NaOH 溶液 0.2 ml で室温で 2.5 時間処理した。生じた溶液を冷却し、1N-HCl 溶液で酸性にした。それを速やかに酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒の蒸発後に得られた残留物を乾燥 THF 2 ml に溶解し、氷浴温度で 2 時間ジシクロヘキシルカルボジイミド (25

mg、0.12 ミリモル) で処理した。生じた混合物を蒸発させ、 SiO_2 プレート (20% 酢酸エチル- CH_2Cl_2) 上でクロマトグラフを行なうと表題化合物 15 mg (45%) が得られた、

mp 234-236 $^{\circ}\text{C}$ 。NMR (CDCl_3)

δ 1.99 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.09 (t, 1H, $J=9\text{z}$), 4.59 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 4.61 (t, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 4.77 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 5.97 (d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 5.98 (d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 6.37 (s, 2H), 6.51 (s, 1H); 7.11 (s, 1H); IR(KBr) 3420, 1765, 1592, 1508, 1485, 1240, 1130 cm^{-1} 。

元素分析: 計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_8 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$):

C, 63.08; H, 5.41

測定値: C, 63.00; H, 5.33

第1頁の続き

⑤Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
C 07 D 317/70		7822-4C
// C 07 C 69/757		C-7055-4H
C 07 D 493/04	101	7252-4C